

Clinica Medicală nr. 3 (cond.: conf. dr. S. Cotoi, doctor în medicină),  
Centrul de recoltare și conservare a singelui (cond.: dr. G. Borsai,  
medic primar) din Tîrgu-Mureș



**CONSIDERAȚII ETIOPATOGENETICE ȘI PRACTICE  
PRIVIND LIMFADENOPATIILE REACTIVE**

Barbara Szász, G. Borsai

Întrebarea principală pe care și-o pune medicul practician în fața unui sindrom limfoproliferativ este, cum să diferențieze formele de boală malignă de procesele reactive? Ganglionul limfatic reprezintă, alături de celelalte organe limfoide periferice, sediul reacțiilor imune. Aceste

elemente vor suferi în consecință, modificări structurale și funcționale în cursul numeroaselor solicitări antigenice induse de diferiți factori, în special de cei de natură infecțioasă, infectoalergică precum și de boli autoagresive (7). Astfel, creșterea în volum cu modificarea structurii limfoganglionare poate să apară atât pe parcursul reacțiilor inflamatoare declanșate de numeroși agenți, cât și în cursul proliferărilor maligne ca în leucemii, tumori maligne cu punct de plecare din sistemul limfatic sau din alte organe (7).

Berceanu, pe baza observațiilor clinice și experimentale personale clasifică bolile sistemului celular al imunității (S.C.I.) în trei grupe:

1. boli prin limfoproliferări reactive;
2. limfoproliferările maligne, adică tumorile primare ale S.C.I. (boala Hodgkin, limfoamele maligne nehodgkiniene, mielomul multiplu etc.) și
3. leziuni limfatice de graniță (1, 2).

Bolile prin limfoproliferările reactive se pot clasifica după etiologie în: infecții virale (mononucleoză infecțioasă, limfocitoză acută infecțioasă, boala ghearelor de pisică etc.), infecții bacteriene (tuberculoză, germeni piogeni), infecții parazitare (histoplasmoză, toxoplasmoză), infecții micotice (actinomicoză, aspergiloză etc.), substanțe chimice (difenilhidantoin) și imunoproliferări în bolile autoimune (lupus eritematos diseminat, poli-artrită reumatoidă, sindrom Sjögren etc.) (9, 13).

Limfoproliferările de graniță (limfadenopatia angioimunoblastică, imunoproliferări în disgamaglobulinemii etc.) constituie un grup polimorf caracterizat printr-o patogenie imunoreactivă pe fond de deficit imun și printr-o evoluție posibilă spre limfoamele maligne sau spre bolile autoimune (3, 4, 10). Istoricul unei bolnave de la noi ilustrează o asemenea evoluție:

Cazul nr. 1: B.T., vinzătoare, de 34 de ani, se prezintă pentru consultație având o limfadenopatie supraclaviculară stângă de o mărime de  $2 \times 3$  cm. Subiectiv asimptomatic, fără alte modificări obiective. Dintre explorările paraclinice menționăm scăderea limfocitelor T periferice (numărul absolut de limfocite:  $946 \text{ mm}^3$ , din care rozete E:  $30\%$ ), precum și anergia cutanată (intradermoreacțiile negative la tuberculină, fitehemaglutinină și la dinitroclorbenzol). Examenul histopatologic semnalează limfadenopatie angioimunoblastică. Peste doi ani bolnava revine cu sindrom de compresie mediastinală, având și adenopatie supraclaviculară și laterocervicală. Examenul histopatologic repetat precizează de această dată diagnosticul de boala Hodgkin.

Ațit formele reactive cât și cele maligne au în fond o natură proliferativă comună. Aceasta din urmă în procesele reactive este moderată, controlabilă și polimorfă, cu participarea tuturor grupelor celulare existente în organul afectat. Spre deosebire de acest fapt, în tumorile maligne proprii ale ganglionilor, structura normală a acestora este complet bulversată și înlocuită de proliferarea agresivă a celulelor neoplazice (1).

Gradul acestei proliferări, reflectindu-se clinic prin creșterea în volum a organului, depinde de puterea imunogenă a antigenului, de difuzarea ei sistematică precum și de persistența ei în organism. De notat că după natura antigenului stimulant și în procesele reactive pot exista în singele periferic descărcări de celule proliferante: provocând leucocitoză, limfocitoză, apariția de celule mononucleare, fenomen observat în tuberculoză, mononuclează, bruceloză, toxoplasmoză etc. (1, 2).

Dificultățile de diagnostic create uneori de limfadenopatiile reactive în bolile autoimune, respectiv în unele infecții, le exemplificăm cu următoarele cazuri observate:

Cazul nr. 2: H. I., casnică de 41 de ani, în antecedentele ei bogate figurează un chist papilifer tiroidian malignizat, pentru care i s-a făcut tiroidectomie subtotală, urmată de radioterapie. Bolnava menționează și un proces tuberculos cu localizare pulmonară și osteoarticulară. Se prezintă pentru scădere ponderală de 20 kg în decurs de 1 an, însoțită de o stare febrilă intermitentă, imitând curba Pel-Epstein. La examenul fizic în regiunile supraclaviculare și laterocervicale se palpează o poliadenopatie cu unii ganglioni mai voluminoși de 4—5 cm diametru. Dintre explorările efectuate menționăm: VSH 85/120, leucocite: 3 000/mm<sup>3</sup>, medulogramă: eozinofilie cu excitație pe seria plasmocitară, plasmocitele formînd pe alocuri grupe de 3—6 celule, unele binucleate. Intradermo-reacția (IDR) la PPD: 25 mm. Avînd în vedere mai multe posibilități, ca de exemplu: metastaze ganglionare, limfadenită tuberculoasă sau boala Hodgkin, am recurs la biopsie ganglionară. Examenul histopatologic a relevat doar o hiperplazie limfoganglionară (cu unele semne de reacție imună) cu foliculi mari, voluminoși cu histiocite tumefiate, activate, cordoane medulare lărgite. Pe parcursul evoluției a mai apărut eritem facial, poliartrită, poliserozită și semne de sindrom miocardic. Prezența celulelor lupice în acest context ne determină să confirmăm boala lupică. Acest caz ilustrează posibilitatea apariției limfoproliferărilor reactive, chiar cu tabloul clinic al unei adenopatii voluminoase, tumorale.

Cazul nr. 3: F. E., femeie de 34 de ani, medic stomatolog, se internează pentru subfebră, poliartralgi și dureri musculare difuze, acuze care au debutat cu trei luni înainte de internare. La examenul fizic se constată limfadenopatie generalizată precum și hepato-splenomegalie. Dintre explorările paraclinice amintim VSH 28/55, leucocite 6 400/mm<sup>3</sup>, cu formulă: segm. 44%, mono. 16%, limfo. 40%, IDR la PPD, la fito-hemaglutinină precum și la toxoplasmină negative. Tabloul ampretei ganglionare efectuate în urma biopsiei din regiunea axilară stîngă a întărit suspiciunea clinică de limfom malign nehodgkinian, evidențiind printre numeroase limfocite, predominant forme imature, prolimfocite și cîteva limfoblaști. Printre limfocite s-au observat, în număr mai redus, celule mari de tip reticular, avînd o mărime de 20—25 micrometri, cu nucleu fin structurat, conținînd 4—8 nucleoli mari neregulați. Examenul histopatologic este mai puțin concludent, precizează doar o reacție cu celule epiteloide în focare mici. Reacția serologică de imunofluorescență la toxoplasmină (IF) a prezentat un titru foarte înalt: 1/1280. După un tratament adecvat cu Pirimetamină și sulfadiazină simptomele subiective și obiective ale bolnavei au dispărut complet, fiind fără acuze de peste 2 ani.

Cazul nr. 4: K. Zs., muncitoare de 28 de ani, este trimisă cu suspiciunea bolii Hodgkin avînd pe lingă polialgi, transpirații și adenopatie apărută cu cîteva luni înaintea internării. La examenul fizic se constată limfoganglioni măriți în mod generalizat, avînd dimensiuni de 2×2 respectiv 2×1 cm și un limfoganglion laterocervical drept de 3×4 cm. Dintre rezultatele de laborator menționăm VSH 27/46, leucocite 6 600/mm<sup>3</sup> cu: limfocite 44% (2 903 mm<sup>3</sup>), IDR la PPD negativă. Examenul histopatologic al ganglionului laterocervical drept extirpat a evidențiat păs-

trarea structurii ganglionare cu hiperplazie limfohistiocitară cu prezența de celule epiteloide în focare mici, relevându-se și unele celule gigante multinucleate. Pe baza acestui aspect nu s-a putut exclude cu desăvârșire un limfom malign pe cale de constituire cu celule Hodgkin. De asemenea, s-a impus și problema diferențierii față de o limfadenită tuberculoasă, cu atât mai mult cu cât în această piesă s-au mai observat și focare de necroză hemoragică. Rezultatul IF la toxoplasmină: 1/2 560, tratamentul amintit la cazul precedent a fost urmat de vindecare.

Intr-un sistem imunitar cu reactivitate normală, o agresiune infecțioasă este combătută prin secreție de anticorpi, iar complexele imune ce rezultă de pe urma reacțiilor antigen-anticorp sînt curățate prin activitatea macrofagelor. Uneori însă sistemul imun al organismului nu reușește să elimine antigenul invadant și nici complexele imune, astfel că starea de reactivitate continuă. Foarte probabil, self-perpetuarea reacțiilor este condiționată de persistența antigenului, determinată printr-un deficit imun la nivel de limfocit T (T helper), care nu activează în suficientă măsură clearance-ul antigenelor de către macrofage, sau este vorba de o sursă persistentă de antigen (1).

De fapt, în cursul evoluției reacțiilor de limfoproliferare sînt posibile următoarele eventualități: a) procesul să se stingă prin revenirea capacității imune normale, b) proliferarea să se autoperpetueze, c) suprasolicitarea imună prin persistența antigenului să modifice toleranța imună în sensul declanșării unei reacții imune față de self, rezultînd o boală autoimună și c) proliferarea reactivă prelungită a SCI transformîndu-se într-o proliferare malignă (1, 5, 14).

În ultimii ani, rolul infecțiilor virale pare să fie din ce în ce mai implicat în transformarea limfoproliferărilor reactive în proliferări de lungă durată și apoi în cele maligne. Următoarea observație relatată confirmă ipotezele emise de *Lukes, Shifan, Rappaport* și alții privind transformarea celulelor limfoide reactive în celule maligne (6, 11, 12).

Cazul nr. 5: K. V., elev de 18 ani în urmă cu un an a prezentat o mononucleoză infecțioasă formă comună. După dispariția tuturor semnelor de infecție s-a putut constata persistența hepato-splenomegaliei. Simptomatologia bolii maligne a apărut relativ brusc: junghiuri toracice, tuse iritativă, limfadenopatie supraclaviculară și axilară, tumoare mediastinală voluminoasă, infiltrație masivă medulară. Diagnosticul histopatologic: limfom imunoblastic.

La alte două bolnave am putut urmări de asemenea transformarea limfoproliferărilor reactive în limfom malign. Dintre ele relatăm:

Cazul nr. 6: K. G., casnică de 51 de ani a cărei boală, a debutat cu crize Raynaud, sclerodermia fiind confirmată histologic încă la vârsta de 34 ani. Limfadenopatia generalizată acompaniată de adinamie, subfebrilitate, transpirații, inapetență, scăderea ponderală, a fost etichetată la început ca limfadenopatie reactivă în cadrul bolii autoimune aflate în fază de recrudescență. Biopsia ganglionară efectuată din regiunea laterocervicală stingă precizează însă diagnosticul de limfom limfocitar difuz diferentiat.

Pe baza celor relatate putem formula următoarele concluzii:

1. Sindromul limfoproliferativ în bolile autoimune, în stările de deficit imun, precum și în limfoame maligne reprezintă verigi diferite ale

aceluiași proces patologic, fiind într-o interdependentă și interrelație patogenetică foarte strinsă.

2. Nici o constelație clinică sugestivă pentru limfom malign nu justifică începerea unui tratament radio-chimioterapeutic, în lipsa unui rezultat histologic concludent. Posibilitatea etiologiei inflamatorii, autoimune etc. (ca în cazurile nr. 2, 3 și 4) ne obligă la o atitudine foarte circumspectă. Tratamentul citostatic nejustificat, pe lângă efectul mutagen și numeroase alte efecte secundare nedorite, de pildă prin accentuarea imunodepresiei, poate chiar să favorizeze evoluția spre un limfom malign.

3. În cazul oricărei proliferări reactive benigne cu evoluție îndelungată (indeosebi în bolile autoimune cu limfadenopatii, purpura disglobulinemice, sindromul Sjögren, gamopatii monoclonale benigne, unele viroze), trebuie avut în vedere posibilitatea trecerii în limfoame maligne (cazurile nr. 5 și 6).

În fața situațiilor dubioase, unde suspiciunea limfoproliferării maligne nu poate fi abandonată, atitudinea corectă nu poate fi alta decât supravegherea atentă a bolnavului (dispensarizarea) și repetarea biopsiei — de preferință dintr-o altă regiune — pînă la obținerea unui rezultat concludent.

#### Bibliografie

1. Berceanu Șt.: Hematologie clinică, Ed. Medicală, București, 1977, 584;
2. Berceanu Șt.: Semnificația biologică și practică a transformării imunoproliferărilor reactive în proliferări maligne limfoide, Masă rotundă cu tema „Leziuni limfatice la limita dintre reacția imună și limfomul malign“, Tg.-Mureș, 20 XI 1982;
3. Blanc A. P., Gastaut J. A., Lefevre P., Tubiana N., Favre R., Carcassoni Y.: Sem. Hôp. Paris (1980), 56, 9—10, 477;
4. Hesselmann J., Külker R.: Med. Welt. (1977), 28, 1884;
5. Kapanci Y., Jacot-Des-Combes E.: Schweiz. med. Wschr. (1979), 109, 1362;
6. Lukes J. R., Collins R. D.: Cancer Treatm. Rep. 61, 6, sept. 1977;
7. Macavei I., Simu G.: Diagnosticul citologic și histologic al adenopatiilor, Ed. Dacia Cluj-Napoca, 1977, 34;
8. Máthé G., Amiel J. L., Machover D., Gerard-Marchant R., Caillou B.: Ann. Méd. Int. (1976), 127, 11, 849;
9. Miettinen M., Franssila K.: Histopatologie (1982), 6, 129;
10. Popa G.: Actualități în hematologie, Edit. Junimea, Iași, 1980, 66;
11. Rappaport H.: Bulletin du Cancer (1974), 61, 1, 11;
12. Shiftan T. A., Mendelsohn J.: Blut (1979), 38, 1;
13. Schmid U., Helbron D., Lennert K.: Virchows Arch. (Pathol. Anat.) (1982), 395, 11;
14. Wessel H.: Dt. Gesundh. Wesen (1979), 34, 20, 913.

Barbara Szász, G. Borsai

#### AETIOPATHOGENETIC AND PRACTICAL CONSIDERATIONS CONCERNING REACTIVE LYMPHADENOPATHY

Initially the authors present three patients with reactive lymphadenopathy (caused by disseminated lupus erythematosus and toxoplasmosis, respectively), pointing out the difficulties encountered in differential diagnosis as compared with malign-

nant lymphomas. In three other cases they were able to follow up the transformation of reactive lymphoproliferations in malignant lymphoma, namely an angioimmunoblastic lymphoma in Hodgkin's disease, an infectious mononucleosis in immunoblastic lymphoma, and finally the appearance of a slightly differentiated diffuse lymphocytic lymphoma based on scleroderma. The casuistics described in the paper proves the fact that the lymphoproliferative syndrome in autoimmune diseases, in conditions of immune deficiency and in malignant lymphomas may be considered as some different links of the same pathologic process, revealing a very close pathogenetic interdependence and interrelation between themselves.

---